

Ac-Sdkp Como Mecanismo Protector Ante La Enfermedad Valvular Aortica Fibrocalcica

Ac-Sdkp as a Protective Mechanism against Fibrocalcic Aortic Valve Disease

Fecha de recepción: June 07, 2021, Fecha de aceptación: July 10, 2021, Fecha de publicación: July 16, 2021

Jose isidro Gomez Asis¹, Ricardo Antonio Rendón Muñoz², Natalia Negrete Guzman³, Antonio Maria Zumaque Carrascal⁴, luz estefany aguado torrez⁵, Adrian de Jesús Gorrostola Muñoz⁶ and Esteban de Jesús Contreras Salinas⁷

- 1 Médico general unisinú montería
- 2 Médico general Universidad Remington de Medellín
- 3 Médico general Universidad del sinu elias bechara zainum
- 4 Médico general unisinu montería
- 5 Médico general unisinu montería
- 6 Médico general Unisinú montería
- 7 Médico general Universidad del sinu elias bechara zainum

*Correspondencia:

Jose isidro Gomez Asis

✉ articulodeinvestigacion1@gmail.com

Resumen

Antecedentes: El Ac-SDKP es un tetrapéptido de origen natural con propiedades inmunomoduladores, proangiogenicas, antiinflamatorias y antifibrotica. Las propiedades beneficiosas del Ac-SDKP, han generado gran interés en todo el ámbito médico, acaparando unas cifras considerables de investigaciones realizadas en las últimas dos décadas. La valvulopatía calcificante aórtica es la valvulopatía más frecuente, afectando cada vez más a los ancianos, se caracteriza fisiopatológicamente por presentar procesos antifibróticos y antiinflamatorios.

Metodología: Se realizó una revisión narrativa a través de diversas bases de datos de Enero de 2001 a Mayo del 2021; la búsqueda y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma español e inglés. Se utilizaron como palabras clave: Ac-SDKP, Mecanismo, Protector, Valvular aortica, Fibrocalcica, IECCA.

Resultados: Ac-SDKP, presenta efectos protectores ante la enfermedad valvular aortica fibrocalcica, como se demuestra en sus propiedades antifibróticas y antiinflamatorias. Dado que la calcificación de la enfermedad esta mediada por procesos inflamatorios y procesos fibróticos, este sería un punto de partida para nuevos enfoques terapéuticos.

Conclusiones: La presente revisión ofrece recomendaciones para utilizar el tetrapeptido N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP) como punto de partida para nuevos enfoques terapeuticos.

Palabras clave: Ac-SDKP; Mecanismo; Protector; Valvular aortica; Fibrocalcica; IECCA.

Abstract

Background: Ac-SDKP is a naturally occurring tetrapeptide with immunomodulatory, proangiogenic, anti-inflammatory and antifibrotic properties. The beneficial properties of Ac-SDKP have generated great interest throughout the medical field, accounting for considerable amounts of research carried out in the last two decades. Calcifying aortic valve disease is the most common valve disease, increasingly affecting the elderly, it is pathophysiologically characterized by presenting antifibrotic and anti-inflammatory processes.

Methodology: A narrative review was carried out through various databases from January 2001 to May 2021; the search and selection of articles was

carried out in journals indexed in Spanish and English. The following keywords were used: Ac-SDKP, Mechanism, Protector, Aortic valve, Fibrocalcic, IECCA.

Results: Ac-SDKP has protective effects against fibrocalcic aortic valve disease, as demonstrated by its antifibrotic and anti-inflammatory properties. Given that the calcification of the disease is mediated by inflammatory processes and fibrotic processes, this would be a starting point for new therapeutic approaches

Conclusions: This review offers recommendations to use the N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline tetrapeptide (Ac-SDKP) as a starting point for new therapeutic approaches.

Keywords: Ac-SDKP; Mechanism; Protective; Aortic valve; Fibrocalcic; IECCA.

Introducción

El N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP) es un tetrapéptido de origen natural con propiedades inmunomoduladores, proangiogénicas, antiinflamatorias y antifibrotica [1]. La síntesis del Ac-SDKP se da a partir de una hidrólisis enzimática con participación de enzimas, como la proliloligopetidasa (POP) y endoproteinasa asp-N actuando sobre la timosina Beta 4 [2]. Además, también puede ser de origen sintético recibiendo el nombre de seraspenida [1]. La degradación del péptido es debida de a la acción de la enzima convertidora de angiotensina [1,3].

Las propiedades beneficiosas del Ac-SDKP, han generado gran interés en todo el ámbito médico, acaparando unas cifras considerables de investigaciones realizadas en las últimas dos décadas, con énfasis a sus efectos protectores en diversos órganos blancos y enfermedades cardiovasculares [3]. Entre sus diversos mecanismos se destaca la inhibición IκB, evitando la activación del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) de la vía NF-κB en las células endoteliales [1].

Existen varios estudios del Ac-SDKP y sus efectos protectores sobre varias enfermedades como en el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico donde la piedra angular del tratamiento es el uso de trombolíticos, sin embargo, datos de resonancia magnética en ratones, mostraron mejores resultados en la combinación de Ac-SDKP y el activador del plasminógeno al iniciarlo en las primeras 4 horas, reduciendo lesiones isquémicas y evitando la excesiva permeabilidad de la barrera hematoencefálica. (BHM) [3,4]. Otros estudios realizados en ratones, también han demostrado beneficios en enfermedades crónicas como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca crónica disminuyendo la inflamación, además la reducción significativamente del riesgo de ruptura cardíaca posterior a un infarto agudo de miocardio [5].

La cardiomiopatía inducida por radiación también presenta beneficios con el tratamiento de Ac-SDKP, a nivel de la matriz extracelular miocárdica se redujo significativamente (P=0.03), la contractibilidad radial de la diástole y sístole obtuvieron mejoras, y se disminuyó las velocidades diastólicas y sistólicas tempranas [6].

Los efectos antifibroticos del péptido también se ha demostrado con enfermedades como la hipertensión renovascular, nefritis

lúpica, silicosis inducida por dióxido de silicio, miocarditis autoinmune experimental subcutánea, lesiones hepáticas inducida por ligaduras de vías biliares, previene el daño renal mejorando las manifestaciones de la misma, entre otras [2,4,7]. Las concentraciones de Ac-SDKP, dependen del mecanismo de su síntesis y degradación [2]. Por ende, el uso de IECA's, pacientes con insuficiencia renal por la excreción renal disminuida tienen mayores concentraciones del péptido [3].

La valvulopatía calcificante aórtica (CAVD) es la valvulopatía más frecuente, afectando cada vez más a los ancianos, se espera que la morbilidad de la enfermedad aumente a 4.5 millones de personas para el 2030, de 2.5 millones diagnosticadas para el año 2000 [8,9]. Aproximadamente un tercio de los ancianos presentan un grado de CAVD de forma subclínica evidenciándose una esclerosis de la válvula aórtica en el ecocardiograma, la prevalencia de la CAVD es directamente proporcional en mayores de 75 años, la estenosis aórtica grave tiene una prevalencia del 3.4% y la esclerosis aórtica hasta un 45% en este grupo etario, siendo esta última el espectro menos grave de las condiciones agrupadas en las CAVD [8,10].

La mortalidad por valvulopatía aórtica, ajustada a la edad en Estados Unidos aumentó 1.6% por año entre el año 1978 a 2009, en Nueva Zelanda entre el 1988 a 2007 aumento en 1.4% [11]. Se han identificado varios genes que participan en el desarrollo intrauterino y en el envejecimiento posnatal evitando el progreso de la enfermedad fibrocalcificante de la válvula aórtica, la base genética no es concluyente [12]. Existen muchos factores de riesgo para la CAVD, destacándose algunos como la hipercolesterolemia, la diabetes mellitus, el tabaquismo [8].

Actualmente no existe ninguna alternativa médica para la CAVD, solo la intervención quirúrgica, consistente en el remplazo de la válvula aórtica mecánica o bioprotésica, en algunas complicaciones de la misma es válido, el uso de antibióticos para sobreinfecciones y vasodilatadores para descompensación aguda [9]. Por tanto, esta revisión tiene como objetivo proporcionar los mecanismos protectores de la Ac-SDKP en la enfermedad valvular aórtica fibrocalcifica. Dado que la mortalidad y morbilidad de la enfermedad valvular aórtica calcificante es alta, conviene realizar esta asociación.

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo una revisión narrativa, en la que se realizaron búsquedas en las bases de datos de PubMed, Scielo y ScienceDirect, entre otras. La recopilación y selección de artículos fue llevada a cabo en revistas indexadas en idioma español e inglés de los años 2001 a 2021. Como palabras clave, se emplearon en las bases de datos según la metodología DeCS y MeSH los términos: Ac-SDKP; Mecanismo; Protector; Valvular aortica; Fibrocalcica; IECCA. En esta revisión se identificaron 68 publicaciones originales y de revisión relacionadas con la temática estudiada, de las cuales, 29 artículos cumplieron con los requisitos de inclusión especificados, tales como, artículos que estuvieran en un rango no menor al año 2001, que fueran artículos de texto completo y que informaran sobre los efectos protectores del Ac-SDKP y la enfermedad valvular aortica fibrocalcica. Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que los artículos no contaran con información suficiente y que no presentaran el texto completo al momento de su revisión.

Resultados

Mecanismos protectores del ac-sdkp

Los mecanismos de fibrosis y calcificación de la válvula aortica presentan similitudes con la arterioesclerosis, sin embargo, los mecanismos son distintos asociándose hasta en un 80% a calcificación, también existen procesos distintos como los no ontogénicos responsables de la CAVD [13].

En la arteriopatía de grandes conductos de la hipertensión, la fibrosis juega un papel importante. Se ha evidenciado que el tetrapéptido endógeno N-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina (Ac-SDKP) tiene efectos antiinflamatorios y antifibróticos en el corazón y el riñón [14]. Encontramos que la producción de colágeno por fibroblastos cardiacos es inhibida por el Ac-SDKP, mientras que in vivo bloquea la deposición de colágeno en el ventrículo izquierdo de ratas. Además, al parecer previene y revierte la infiltración de macrófagos en el ventrículo izquierdo de ratas con infarto de miocardio [15].

Saman et al, probaron la hipótesis que el Ac-SDKP administrado en ratas tiene efectos antiinflamatorios y antifibróticos a nivel cardiaco. Llegando a la conclusión de que los IECA en la hipertensión independientemente de sus efectos hemodinámicos, tiene efectos antiinflamatorios y antifibróticos, mediados por el tetrapeptido Ac-SDKP [14]. Al igual que el estudio realizado por Zhang et al, evidencian que el tratamiento con Ac-SDKP a nivel in vivo tiene efectos antifibróticos, al bloquear o inhibir la producción de la matriz extracelular y la diferenciación de fibroblastos [2]. Como se ha demostrado, el Ac-SDKP tiene efectos antifibróticos, como se ha evidenciado en otras enfermedades, como lo demuestra Yueyuan et al. En la fibrosis pulmonar. A nivel in vivo, la fibrosis pulmonar inducida por bleomicina, tuvo efectos protectores ante la fibrosis al administrar un péptido análogo del Ac-SDKP [16]. La expresión de α -SMA, CD45, colágeno I y colágeno III y la fosforilación de Smad-2, contribuyentes en la producción de la fibrosis, disminuyeron significativamente en los pulmones de aquellos que tenían el péptido análogo del Ac-SDKP [17]. Otro estudio realizado por

Fang et al, además de informar sobre los efectos preventivos antiinflamatorios informan sobre sus potenciales en revertir la fibrosis cardiaca en el área no infartada, proporcionando una mejoría funcional [18].

Otro de los efectos protectores del Ac-SDKP son los efectos antiinflamatorios, como se evidencia en el estudio realizado por Yingying et al. En el que los niveles de expresión de T β 4 y meprina- α estaban disminuidos, mientras que PREP se expresaba en niveles similares a la mucosa no inflamada en muestras de mucosa inflamada de pacientes con colitis ulcerosa. A nivel in vitro, gracias a los efectos del Ac-SDKP, se encontró una reducción parcial en la activación de la señalización MEK-ERK, al inhibirse la expresión de factores proinflamatorios en las células epiteliales. Los estudios in vivo mostraron que los ratones transgénicos, exhibían respuestas inflamatorias intestinales más severas y eran más vulnerables a la colitis inducida por dextrano sulfato sódico, al presentar niveles más bajos de Ac-SDKP. Por otro lado, la infusión exógena de Ac-SDKP atenuó significativamente los síntomas clínicos y la inflamación de la mucosa intestinal en ratones inducidos por dextrano sulfato sódico [19].

Ac-sdkp y La enfermedad valvular aortica calcificante

En la patología de la hipertensión, corazón, riñón, diabetes, pulmón e hígado y en enfermedades autoinmunes se ha demostrado las propiedades antifibróticas, antiinflamatorias y angiogénicas de Ac-SDKP [20]. La enfermedad valvular aortica, se caracteriza fisiopatológicamente por presentar estos procesos antifibróticos y antiinflamatorios:

- Procesos inflamatorios: La producción de calcificación esta mediado por un proceso inflamatorio, A nivel microscópico, las valvas aorticas contienen minerales oseos, proteínas lipídicas, proteína de la matriz ósea extracelular, células inflamatorias crónicas y fibras de colágeno desorganizado [21]. La estenosis aortica calcificada, es desencadenada por eventos inflamatorios, atrayendo células inflamatorias como monocitos, macrófagos y linfocitos T, como resultado del estrés mecánico y de cizallamiento, daño endotelial y depósito de LDL [22]. Los miofibroblastos, que son células intersticiales valvulares activadas por el proceso inflamatorio, producirán metaloproteinasas de matriz y desarrollaran actividad angiogénica, los cuales participan en la remodelación tisular [23, 24, 25].
- Procesos fibróticos: La LDL oxidada, asociada con la aterosclerosis, está implicada en la calcificación vascular. Se ha informado que la calcificación y la fibrosis se correlacionan con niveles sanguíneos elevados de LDL oxidado. El factor de crecimiento endotelial vascular induce a la deposición de matriz mineralizada, la cual se acompaña de un proceso fibrótico y de neovascularización [24, 25].

DISCUSIÓN

El tetrapeptido Ac-SDKP, presenta efectos protectores ante la enfermedad valvular aortica fibrocalcica, como se demuestra en sus propiedades antifibróticas y antiinflamatorias. Dado que la calcificación de la enfermedad esta mediada por procesos

inflamatorios y procesos fibróticos, este sería un punto de partida para nuevos enfoques terapéuticos

El tetrapeptido Ac-SDKP es considerado como una molécula diana potencial en la investigación del corazón, riñón y cerebro [26], por lo que recolectar el conocimiento sobre el papel de Ac-SDKP en la fisiología y patología cardiovascular podría profundizar nuestra comprensión en los efectos protectores que tiene esta molécula en la enfermedad aortica fibrocalcica. Chun-Xia et al, concuerda con nuestro estudio, dado que ellos indican que la molécula Ac-SDKP previene la fibrosis aortica, conduciendo a una reducción del estrés oxidativo y la inflamación [27]. Pero aún existen muchas dudas sobre si la molécula Ac-SDKP podría tener efectos benéficos, ya que la angiogénesis puede contribuir de forma independiente a la progresión de la enfermedad valvular aortica fibrocalcica [28], encontramos que la molécula Ac-SDKP es un péptido proangiogenico [29]. Por tanto, se necesitan más estudios para determinar su eficacia y efectos protectores

Una fortaleza del estudio actual es la metodología implementada, con respecto a la búsqueda de la literatura, y pasos en la selección de artículos relevantes, evaluación de calidad y extracción de datos. Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones, que conviene tener en cuenta antes de llegar a una conclusión, dentro de estas se encuentran la poca evidencia de análisis de ensayos clínicos de gran escala para determinar certeramente los efectos protectores del tetrapeptido Ac-SDKP en la enfermedad valvular aortica fibrocalcica.

Referencias

- Dadar M, Shahali Y, Chakraborty S, Prasad M, Tahoori F, et al. (2019) Antiinflammatory peptides: Current knowledge and promising prospects. *Inflamm Res* 68: 125-45.
- Zhang Y, Yang F, Liu Y, Peng HB, Geng YC, et al. (2018) Influence of the interaction between Ac-SDKP and ang II on the pathogenesis and development of silicotic fibrosis. *Mol Med Rep* 17: 7467-76.
- Kumar N, Yin C (2018) The anti-inflammatory peptide Ac-SDKP: Synthesis, role in ACE inhibition, and its therapeutic potential in hypertension and cardiovascular diseases. *Pharmacol Res* 134: 268-79.
- Douglas RG, Ehlers MR, Sturrock ED (2013) Antifibrotic peptide N-acetyl-Ser-Asp-Lys-Pro (Ac-SDKP): Opportunities for angiotensin-converting enzyme inhibitor design. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 40: 535-41.
- Nakagawa P, Romero CA, Jiang X, Ambrosio MD, Bordcoch G, et al. (2018) Ac-SDKP decreases mortality and cardiac rupture after acute myocardial infarction. *PLoS One* 13: 1-16.
- Sharma UC, Sonkawade SD, Spornyak JA, Sexton S, Nguyen J, et al. (2018) A Small Peptide Ac-SDKP inhibits radiation-induced cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 11: e004867.
- Nakagawa P, Masjoan-Juncos JX, Basha H, Janic B, Worou ME, et al. (2017) Effects of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline on blood pressure, renal damage, and mortality in systemic lupus erythematosus. *Physiol Rep* 5: 1-12.
- Towler DA (2013) Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. *Circ Res* 113: 198-208.
- Yutzey KE, Demer LL, Body SC, Huggins GS, Towler DA, et al. (2014) Calcific aortic valve disease: A consensus summary from the alliance of investigators on calcific aortic valve disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 34: 2387-93.
- Coffey S, Cairns BJ, Lung B (2016) The modern epidemiology of heart valve disease. *Heart* 102: 75-85.
- Rayner J, Coffey S, Newton J, Prendergast BD (2014) Aortic valve disease. *Int J Clin Pract* 68: 1209-15.
- Weiss RM, Miller JD, Heistad DD (2013) Fibrocalcific aortic valve disease: Opportunity to understand disease mechanisms using mouse models. *Circ Res* 113: 209-22.
- Sathyamurthy I, Shaji A (2015) Calcific aortic valve disease: Is it another face of atherosclerosis?. *Indian Heart J* 67: 503-506.
- Saman R, Oscar A, Hongmei P, Maria A, Jialong Z (2004) Antifibrotic effect of Ac-SDKP and angiotensin-converting enzyme inhibition in hypertension. *J Hyperten* 22: 593-603.
- Rhaleb N, Peng H, Yang P, Liu H (2001) Long-term effect of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline on left ventricular collagen deposition in rats with 2-kidney, 1-clip hypertension. *Circulation* 103: 3136-41.
- Yueyuan Q, Zhaowei W, Xuatao Z, Ping H (2020) A long-acting isomer of Ac-SDKP attenuates pulmonary fibrosis through SRPK1-mediated PI3K/AKT and Smad2 pathway inhibition. *IUBMB Life* 72: 2611-2626.
- Cesar A, Nitin K, Pablo N, Morel E (2019) Renal release of N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline is part of an antifibrotic peptidergic system in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 316: F195-F203.
- Fang Y, Xiao-Ping Y, Yun-He L, Jiang X (2004) Ac-SDKP reverses inflammation and fibrosis in rats with heart failure after myocardial infarction. *Hypertension* 43: 229-36.
- Yingying S, Mingxia Z, Junkai Y, Zizhen G (2020) N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline mitigates experimental colitis through inhibition of intestinal mucosal inflammatory responses via MEK-ERK signaling. *Front Pharmacol* 11: 593.
- Brunilda A, Lavinia C, Mary R (2020) Calcific aortic valve disease-natural history and future therapeutic strategies. *Front Pharmacol* 11: 685.
- Petra B, Lukas F, Philipp L (2021) Dissecting calcific aortic valve disease-The role, etiology, and drivers of valvular fibrosis. *Front Cardiovasc Med* 8: 66079.
- Alexander E, Arseniy E, Evgenily A, Anton G (2019) Development of calcific aortic valve disease: Do we know enough for new clinical trials?. *J Mol Cell Cardiol* 132:189-209.
- Frederique E, Steven J, Marc R (2018) Calcific aortic valve stenosis: Hard disease in the heart. *Eur Heart J* 39: 2618-2624.
- Daniel A, Sai P, Nasri A (2015) Calcific aortic valve disease: Molecular mechanisms and therapeutic approaches. *Eur Cardiol* 10: 108-112.
- Brian R, Marie C, Patrick M (2016) Calcific aortic stenosis. *Nat Rev Dis Primers* 2: 16006.
- Jaroslav H, Ludovit P, Fedor S (2015) N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline (Ac-SDKP): Potential target molecule in research of heart, kidney and brain. *Curr Pharm Des* 21: 5135-43.
- Chun-Xia L, Nour-Eddine R, Xiao-Ping Y (2008) Prevention of aortic fibrosis by N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline in angiotensin II-induced hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 295: H1253-H1261.
- Robert M, Jordan D, Donald D (2014) Fibrocalcific aortic valve disease: Opportunity to understand disease mechanisms using mouse models. *Circ Res*.
- Nitin K, Congcong Y (2018) The anti-inflammatory peptide Ac-SDKP: Synthesis, role in ACE inhibition, and its therapeutic potential in hypertension and cardiovascular diseases. *Pharmacol Res* 134: 268-279.